



NEGATIVE SYNDROME, PERSISTENT NEGATIVE SYMPTOMS AND DEFICIT SYNDROME AND THEIR ASSOCIATIONS WITH SEVERITY OF CLINICAL SYMPTOMS AND LEVEL OF FUNCTIONING IN 20-YEAR SCHIZOPHRENIA

OBJAWY NEGATYWNE, PRZETRWAŁE OBJAWY NEGATYWNE I ZESPÓŁ DEFICYTOWY A NASILENIE OBJAWÓW SCHIZOFRENII I POZIOM FUNKCJONOWANIA PRZECZ 20 LAT

Aneta Kalisz¹, Dagmara Mętel¹, Artur Daren¹,
Piotr Błądziński¹, Dawid Kruk², Andrzej Cechnicki¹

Correspondence to/
Adres do korespondencji:

Andrzej Cechnicki
Department of Community Psychiatry
Chair of Psychiatry
Jagiellonian University Medical College
Pl. Sikorskiego 2/8
31-115 Cracow, Poland
e-mail: andrzej.cechnicki@uj.edu.pl

¹Department of Community Psychiatry, Chair of Psychiatry, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

²Psychosis Research and Psychotherapy Unit, Association for the Development of Community Psychiatry and Care, Krakow, Poland

¹*Zakład Psychiatrii Środowiskowej, Katedra Psychiatrii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska*

²*Pracownia Badań nad Schizofrenią, Stowarzyszenie na Rzecz Rozwoju Psychiatrii i Opieki Środowiskowej, Kraków, Polska*

Submitted/Otrzymano: 27.03.2019

Accepted/Przyjęto do druku: 7.11.2019

Abstract

Purpose: The study assessed the associations between negative symptoms measured with the BPRS-WR (Brief Psychiatric Rating Scale – Withdrawal, Retardation), persistent negative symptoms (PNS) and deficit syndrome (DS) with severity of symptoms and level of functioning in 20-year schizophrenia.

Methods: Fifty patients diagnosed with schizophrenia according to DSM III were examined during their first psychiatric hospital admission and after 1, 3, 7, 12 and 20 years. The group with the BPRS-WR symptoms was selected on the basis of an evaluation conducted one year after discharge from their first hospitalization. The PNS and DS groups were selected following examinations performed at discharge and one year later. The proxy for deficit syndrome (PDS) method was used to assess DS.

Results: A greater severity of negative syndrome and PNS was associated with greater severity of positive symptoms and poorer general functioning at subsequent measurement points. No such associations were found for the DS. A higher BPRS-WR score was the most stable predictor and explainer of a greater severity of positive and negative schizophrenia symptoms and deterioration in subjects' functioning over the 20-year period. This association often weakened as the observation time lengthened.

Conclusions: The association of negative symptoms with the severity of the symptoms of schizophrenia and the level of functioning decreased as the criteria eliminating secondary negative symptoms were gradually introduced.

Key words: schizophrenia, prospective study, negative symptoms.

Streszczenie

Cel: Badanie opisuje związek objawów negatywnych, mierzonych podskalą BPRS-WR (*Brief Psychiatric Rating Scale – Withdrawal, Retardation*), przetrwałych objawów negatywnych (PON) i zespołu deficytowego (ZD) z nasileniem objawów schizofrenii oraz poziomem funkcjonowania w trakcie 20 lat choroby.

Metody: Pięćdziesiąt osób z rozpoznaniem schizofrenii przebadano w trakcie pierwszej hospitalizacji oraz po roku, 3, 7, 12 i 20 latach. Grupa osób z obecnymi objawami negatywnymi została wyodrębniona na podstawie badania wykonanego po roku od zakończenia pierwszej hospitalizacji, a grupę z PON i ZD wyodrębniono na podstawie pomiarów wykonanych przy wypisie oraz rok później. Obecność i nasilenie ZD ustalono za pomocą metody *proxy for deficit syndrome*.

Wyniki: Większe nasilenie objawów negatywnych oraz PON było powiązane z większym nasileniem objawów pozytywnych i negatywnych oraz gorszym ogólnym funkcjonowaniem w kolejnych punktach pomiarowych. Zespół deficytowy nie wykazał takich związków. Wyższy wynik w BPRS-WR był najbardziej stabilnym w czasie czynnikiem rokowniczym wyjaśniającym po 20 latach większe nasilenie objawów negatywnych i pozytywnych schizofrenii oraz deteriorację funkcjonowania badanych. Związek ten często ulegał osłabieniu z upływem czasu.

Wnioski: Związek objawów negatywnych z nasileniem objawów schizofrenii i poziomem funkcjonowania malał w miarę stopniowego wprowadzania kryteriów eliminujących wtórne objawy negatywne.

Słowa kluczowe: schizofrenia, badania prospektywne, objawy negatywne.

INTRODUCTION

The deficit form of schizophrenia identified by Carpenter *et al.* [1] is considered a specific form of the illness due to its distinct psychopathological picture, course, aetiology and response to drug therapy. According to Carpenter, primary negative symptoms constitute an enduring characteristic of this form of schizophrenia [2]. The Schedule for the Deficit Syndrome (SDS) or its substitute, based on an original assessment with BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) or PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), and the proxy for the deficit syndrome (PDS) can be employed to investigate the syndrome. However, it is the first of these scales which was devised for the purpose, and serves as the “gold standard” most often used in current research. A number of differences involving the severity of negative, disorganisation and affective symptoms, quality of life, and indicators of social and occupational functioning have been identified between the schizophrenia picture in patients with deficit and non-deficit forms, when using either the SDS or PDS method [3]. However, when assessing patients with severe negative symptoms with other assessment scales, researchers often found no differences [4-9]. Persistent negative symptoms (PNS), which include both primary and secondary negative symptoms, and deficit syndrome (DS) share two commonalities: they are chronically present, even in clinically stable periods and are non-responsive to known treatment methods. Buchanan [9] defined the minimum duration time for PNS to be 6 months. In turn, DS, according to its original definition, needs to be present for at least 12 months. Malla and Payne [10] suggest that all of the negative symptoms measured on a variety of scales and persisting for a year share the same source as DS measured by SDS.

WPROWADZENIE

Zaproponowana przez Carpentera i wsp. [1] deficytowa postać schizofrenii, ze względu na odmienną obrazu psychopatologicznego, przebieg, etiologię i odpowiedź na leczenie farmakologiczne, jest uważana za odrębną postać tej choroby. Zgodnie z definicją Carpentera występujące w tej postaci objawy negatywne są pierwotne i stanowią jej trwałą cechę [2]. Do oceny zespołu deficytowego stosuje się skalę SDS (*Schedule for the Deficit Syndrome*) i opartą na pomiarach skalami PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) lub BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) metodę PDS (*proxy for the deficit syndrome*). Jednak to skala SDS stanowi obecnie złoty standard i jest najczęściej wykorzystywana. Za pomocą skali SDS i metody PDS wykazano szereg różnic w obrazie schizofrenii między osobami z deficytową i niedeficytową postacią tej choroby, dotyczących nasilenia objawów negatywnych, objawów dezorganizacji i objawów afektywnych, jak również jakości życia oraz wskaźników funkcjonowania społecznego i zawodowego [3]. Podobnych różnic nie stwierdzono u pacjentów z wysokim poziomem objawów negatywnych, ocenianych innymi skalami [4-9]. Przetrwałe objawy negatywne (PON), które obejmują zarówno objawy pierwotne, jak i wtórne, łączą z objawami deficytowymi dwie cechy: występują uporczywie, również w stabilnych klinicznie okresach choroby, oraz nie reagują na znane metody leczenia. Buchanan [9] określił minimalny okres trwania PON na 6 miesięcy. Z kolei zespół deficytowy (ZD), zgodnie ze swoją pierwotną definicją, musi być obecny przez co najmniej 12 miesięcy. Malla i Payne [10] sugerują, że wszystkie objawy negatywne trwające przez rok i mierzone za pomocą różnych skal mają najprawdopodobniej to samo podłoże co ZD mierzone za pomocą SDS.

There are few long-term studies of DS and PNS in the current literature. There is only one 20-year prospective study using PDS, that of Strauss *et al.* [3]. Although SDS had been used in follow-up studies by Galderisi *et al.* [11], Amador *et al.* [12] and Gerbaldo *et al.* [13], the observation periods did not exceed five years. What is more, only two follow-up studies of PNS, a three-year study by Chang *et al.* [14] and a two-year study by Üçok and Ergül [15], lasted longer than one year. These studies concentrated on comparing groups with or without DS, or with or without PNS, and investigated the stability of symptoms over time.

The predictive power of negative symptoms identified by three various methods of measurement after 3, 7, 12 and 20 years after index hospitalisation was evaluated. The specific aims of the study were as follows:

- To assess the association of negative symptoms measured with BPRS-WR (Brief Psychiatric Rating Scale – Withdrawal, Retardation) with the severity of schizophrenia symptoms and the level of functioning in the course of 20 years of observation.
- To assess the association of PNS with the severity of schizophrenia symptoms and the level of functioning in the course of 20 years of observation.
- To assess the association of the DS with the severity of schizophrenia symptoms and the level of functioning in the course of 20 years of observation.

These aims stem from our basal hypothesis that negative symptoms identified by methods offering a greater degree of exclusion of secondary negative symptoms will provide more distinct associations with greater symptom severity and poorer social functioning.

METHODS

Participants

An initial group of 80 people hospitalised for the first time at the Psychiatric Clinic in Krakow, who were diagnosed with schizophrenia according to DSM III and re-diagnosed after 12 years according to DSM IV, was selected for the Krakow longitudinal study of the long-term course of schizophrenia. After re-diagnosis, the initial diagnosis of schizophrenia was maintained in all patients. Between 96% (after one year) and 80% (after 20 years) of the study group participated in the follow-up studies conducted 1, 3, 7, 12 and 20 years after index hospitalisation. This assessment of the associations of negative and deficit symptoms with outcome measures over a 20 year period involved a group of 50 patients (63%), who took part in all of the follow-up studies. From among the excluded patients, eight died during the study period, including three deaths by suicide. In one person, the first psychiatric diagnosis was changed, two persons changed their place of residence, while 19 persons refused to par-

W piśmiennictwie można znaleźć niewiele długo-terminowych badań nad ZD i PON. Tylko w jednym, trwającym 20 lat badaniu prospektywnym użyto PDS [3]. Skala SDS została użyta w badaniach katamnesticznych prowadzonych przez Galderisiego i wsp. [11], Amadora i wsp. [12] oraz Gerbalda i wsp. [13], ale okres obserwacji nie przekraczał pięciu lat. Jedynie dwa badania prospektywne dotyczące PON – trzyletnie badanie przeprowadzone przez Changa i wsp. [14] oraz dwuletnie przeprowadzone przez Üçoka i Ergüla [15] – trwały ponad rok. Badania te skupiały się na porównaniu grup z ZD (lub PON) albo bez niego i stabilności objawów w czasie.

W pracy oceniano siłę predykcyjną objawów negatywnych wyodrębnionych trzema różnymi metodami pomiaru po 3, 7, 12 i 20 latach od pierwszej hospitalizacji. Szczegółowe cele badania to:

- ocena związku objawów negatywnych mierzonych BPRS-WR (*Brief Psychiatric Rating Scale – Withdrawal, Retardation*) z nasileniem objawów schizofrenii i poziomem funkcjonowania w trakcie dwudziestoletniej obserwacji,
- ocena związku PON z nasileniem objawów schizofrenii i poziomem funkcjonowania w trakcie dwudziestoletniej obserwacji,
- ocena związku ZD z nasileniem objawów schizofrenii i poziomem funkcjonowania w trakcie dwudziestoletniej obserwacji.

Cele te wynikały z podstawowej hipotezy zakładającej, że objawy negatywne – określone za pomocą metod oferujących wyższy stopień wykluczenia wtórnych objawów negatywnych – pozwolą na wykazanie wyraźniejszych związków z większym nasileniem objawów i gorszym poziomem funkcjonowania.

METODY

Badana grupa

Do krakowskich prospektywnych badań nad przebiegiem schizofrenii zakwalifikowano grupę 80 osób po raz pierwszy hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii w Krakowie, z rozpoznaniem schizofrenii według kryteriów DSM III, a następnie poddanych powtórnej diagnozie po 12 latach według kryteriów DSM IV. Powtórna diagnoza potwierdziła początkowe rozpoznanie schizofrenii u wszystkich badanych osób. W pomiarach wykonanych 1 rok, 3, 7, 12 i 20 lat po zakończeniu pierwszej hospitalizacji uczestniczyło od 96% (po roku) do 80% (po 20 latach) badanej grupy. Do analizy stabilności objawów negatywnych i deficytowych włączono jedynie 50-osobową grupę (63%), która wzięła udział we wszystkich badaniach katamnesticznych. Spośród wykluczonych pacjentów osiem zmarło w okresie badania, w tym trzy śmiercią samobójczą, u jednej osoby zmieniono diagnozę, dwie osoby zmieniły miejsce zamieszkania,

ticipate in the study or contact with them was not possible. There was no significant socio-demographic or clinical difference between this group and the sample presented in the paper when the study began (index hospitalization). The average age of the patients in the study group at first hospitalisation was 27.6 (SD = 6.0) and their duration of untreated psychosis (DUP) varied greatly with an average of 45.7 weeks (SD = 84.9). 60% were women, 36% were married, and 62% were in permanent employment. 30% had relatives who suffered from schizophrenia. The mean hospitalisation time for the whole sample during the first year of illness was 16.8 weeks (SD = 6.5). All of the participants gave their informed consent and were tested individually.

Tools

The following predictors were included in the regression model for each dependent variable (the severity of schizophrenia symptoms and functioning indicators):

- sex, presence of first or second degree familial loading, a high or low level of expressed emotions (EE), age at onset, duration of untreated psychosis,
- only one of three assessments of negative symptoms (BPRS-WR, PNS or DS),
- only when PNS was included, the BPRS-measured severity of positive symptoms and the severity of depressive symptoms.

As in our earlier paper on the DS [16], BPRS-WR was defined as the sum of points in the following items: blunted affect, emotional withdrawal and motor retardation. The PNS assessment was based on the sum of points in BPRS-WR for two measurements, one at discharge from first hospitalization and another 12 months later. DS was calculated in accordance with the PDS formula for BPRS for the same time points as in PNS. The data collected for BPRS-WR, PNS and DS were used as continuous variables in the multiple linear regression models. The introduction of two measurement points in PNS and DS assessments follows from the requirements in their definitions, which involve the presence of stable symptoms over a minimum of six months (PNS) or a year (DS) of observation. The first of the two assessments was performed after the mental states of patients had stabilized, in order to reduce the possibility of including secondary negative symptoms. Also, adding two additional predictors in the case of PNS (positive and depressive symptoms based on the BPRS assessment one year after first hospitalization) was intended to control for the effect of secondary negative symptoms, that is, symptoms induced by positive or depressive symptoms.

The Camberwell Family Interview (CFI), which is a one-and-a-half hour interview conducted with a patient's relatives designed to acquire information on events,

19 uczestników odmówiło udziału w badaniu lub kontakt z nimi był niemożliwy. Nie odnotowano istotnych różnic socjodemograficznych ani klinicznych między tą grupą a próbą z początku badania (pierwszej hospitalizacji). W badanej grupie wiek pacjentów w czasie pierwszej hospitalizacji wynosił średnio 27,6 roku (SD = 6,0), a średni czas nieleczzonej psychozy wahał się znacznie przy średniej 45,7 tygodnia (SD = 84,9). W grupie 60% stanowiły kobiety, 36% osób pozostawało w związku małżeńskim, 62% miało stałe zatrudnienie. Spośród badanych 30% miało wśród krewnych osoby chorujące na schizofrenię. Średni czas hospitalizacji dla całej próby w ciągu pierwszego roku choroby wynosił 16,8 tygodnia (SD = 6,5). Wszyscy uczestnicy wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu.

Narzędzia

Czynniki rokownicze uwzględnione w modelu regresji dla każdej zmiennej zależnej (nasilenia objawów schizofrenii i wskaźników funkcjonowania) były następujące:

- płeć, obciążenie dziedziczne I lub II stopnia, wysoki lub niski wskaźnik ujawnianych uczuć w rodzinie, wiek zachorowania, czas nieleczzonej psychozy,
- tylko jedna z trzech ocen objawów negatywnych (BPRS-WR, PON lub ZD),
- tylko w przypadku włączenia PON, nasilenie objawów pozytywnych i depresyjnych mierzonych skalą BPRS.

Podobnie jak w naszej wcześniejszej pracy na temat ZD [16], podskala BPRS-WR została zdefiniowana jako suma punktów w zakresie bładości afektywnej, wycofania emocjonalnego i spowolnienia psychoruchowego. Ocena PON opierała się na sumie punktów w BPRS-WR dla dwóch pomiarów: w trakcie wypisu z oddziału szpitalnego i w badaniu przeprowadzonym po upływie roku. Obecność objawów charakterystycznych dla ZD ustalano metodą PDS na podstawie oceny dokonanej za pomocą podskali BPRS w tych samych co PON punktach pomiarowych. Tak zebrane dane zostały wykorzystane jako zmienne ciągłe w prezentowanych modelach regresji liniowej. Uwzględnienie dwóch punktów pomiarowych w ocenie PON i ZD odzwierciedla zawarty w ich definicjach wymóg stabilnej obecności objawów w czasie minimum sześciomiesięcznej (PON) lub rocznej (ZD) obserwacji. Pierwszej z dwóch ocen dokonano po ustabilizowaniu się stanu psychicznego pacjentów, by zmniejszyć prawdopodobieństwo wtórnego charakteru objawów negatywnych. Również wprowadzenie w przypadku PON dwóch kolejnych czynników rokowniczych (objawów pozytywnych i depresyjnych mierzonych skalą BPRS rok po pierwszej hospitalizacji) miało na celu kontrolę wpływu wtórnych objawów negatywnych, to znaczy objawów indukowanych przez objawy pozytywne lub depresyjne.

Do oceny wskaźnika ujawnianych uczuć (EE) użyto *Camberwell Family Interview* (CFI) – półtoragodzinnego wy-

attitudes and feelings towards the patient, was used to assess expressed emotions (EE).

Data relating to the remaining predictors were collected during the first hospital stay.

The level of functioning was measured using the Global Assessment of Functioning (GAF) scale, which evaluates social functioning and the severity of psychopathological symptoms, and axis five of DSM III, which evaluates social functioning over the past year. To evaluate the severity of schizophrenia symptoms, the BPRS was used, measuring the severity of positive, negative and overall symptoms. In addition, the number of relapses, the number of readmissions and the total duration of these readmissions (in weeks) were included in the analyses.

The analyses were performed using the multiple forward stepwise regression module included in the Statsoft Statistica 12 PL package.

The study was conducted as part of a comprehensive programme of treatment for schizophrenia sufferers, which has been in operation for nearly 40 years in over a dozen centres in Krakow [17].

RESULTS

Global assessment of functioning

The highest levels of explained variance, which exceeded 30% at the 3-year and 20-year measurement points, were observed when negative symptoms assessed with BPRS-WR one year after first hospitalization were among the set of predictors of the GAF score. In contrast, the results for PNS approached this value only after 3 years. The BPRS-WR symptoms assessed after one year were also the most stable predictors and were significant at all four measurement points. DS turned out to be a non-significant predictor in all of the assessments (Table 1).

Social functioning measured by axis five of DSM III

It emerged that good social functioning was significantly associated at all four measurement points with weaker BPRS-WR symptoms after one year of hospital treatment. PNS and DS were not significant at any of the measurement points (Table 2).

The severity of overall psychopathological symptoms measured with the BPRS

At all measurement points there was a stable association between the severity of overall psychopathological symptoms measured by the BPRS and the severity of negative BPRS-WR symptoms assessed one year af-

wiadu z krewnymi pozwalającego na uzyskanie informacji dotyczących wydarzeń, postaw i uczuć względem pacjenta.

Dane dotyczące pozostałych czynników rokowniczych zostały zebrane podczas pierwszej hospitalizacji.

Poziom funkcjonowania był mierzony za pomocą skali *Global Assessment of Functioning* (GAF), która ocenia funkcjonowanie społeczne w powiązaniu z nasileniem objawów psychopatologicznych, oraz wymiaru V według DSM III, oceniającego funkcjonowanie społeczne w ciągu minionego roku. Do oceny nasilenia objawów schizofrenii zastosowano skalę BPRS, mierzącą nasilenie objawów pozytywnych, negatywnych i ogólne nasilenie psychopatologii. Do analiz zostały ponadto włączone dane dotyczące liczby nawrotów i ponownych hospitalizacji oraz łącznego czasu trwania ponownych hospitalizacji (w tygodniach).

Analizy statystyczne przeprowadzono metodą regresji liniowej za pomocą pakietu Statsoft Statistica 12 PL.

Badanie przeprowadzono w ramach kompleksowego programu leczenia chorych na schizofrenię kontynuowanego od blisko 40 lat w kilkunastu ośrodkach w Krakowie [17].

WYNIKI

Poziom funkcjonowania mierzony skalą GAF

Najwyższe poziomy wyjaśnianej zmienności poziomu funkcjonowania, przekraczające 30% w pomiarach wykonanych po 3 i 20 latach, zaobserwowano, gdy wśród czynników rokowniczych dla wyniku GAF znajdowały się objawy negatywne mierzone BPRS-WR po roku od pierwszej hospitalizacji. Wyniki dla PON były bliskie tej granicy jedynie w pomiarze po 3 latach. Objawy negatywne mierzone BPRS-WR oceniane po roku były też najbardziej stabilnym czynnikiem rokowniczym – pojawiały się jako istotne we wszystkich czterech punktach pomiarowych. Zespół deficytowy nie okazał się istotnym czynnikiem rokowniczym w żadnym punkcie pomiarowym (tab. 1).

Funkcjonowanie społeczne według DSM III, wymiar V

Lepsze funkcjonowanie społeczne było związane z mniejszym nasileniem objawów BPRS-WR ocenionych po roku od pierwszej hospitalizacji we wszystkich czterech punktach pomiarowych. Związki PON i ZD z tym wynikiem nie były istotne w żadnym punkcie pomiarowym (tab. 2).

Nasilenie ogólnych objawów psychopatologicznych mierzone skalą BPRS

Nasilenie ogólnych objawów psychopatologicznych mierzonych skalą BPRS było stabilnie związane z nasileniem objawów negatywnych BPRS-WR ocenianych po roku

Table 1. The results of multiple forward stepwise regression analyses for Global Assessment of Functioning (GAF) scale and selected, clinically assessed predictors after 3, 7, 12 and 20 years from first admission to hospital**Tabela 1.** Wyniki analizy regresji liniowej dla wyników skali GAF (*Global Assessment of Functioning*) oraz wybranych predyktorów ocenianych klinicznie 3, 7, 12 i 20 lat po pierwszej hospitalizacji

GAF scale (favourable)/ Skala GAF (korzystna)	Percentage of explained variance (R^2)/ Procent zmienności wyjaśnionej (R^2)	P-level/ Poziom p	Significant premorbid predictors + BPRS-WR (statistically significant only)/ Predyktory przedchorobowe + BPRS-WR (tylko istotne statystycznie)
After 3 years/Po 3 latach	41%	< 0.001	Negative BPRS-WR symptoms after 1 year of treatment (less severe)/ Objawy negatywne BPRS-WR po roku leczenia (mniej nasilone)
After 7 years/Po 7 latach	31%	0.001	Negative BPRS-WR symptoms after 1 year of treatment (less severe)/ Objawy negatywne BPRS-WR po roku leczenia (mniej nasilone)
After 12 years/Po 12 latach	26%	0.003	Negative BPRS-WR symptoms after 1 year of treatment (less severe)/ Objawy negatywne BPRS-WR po roku leczenia (mniej nasilone)
After 20 years/Po 20 latach	35%	< 0.001	Negative BPRS-WR symptoms after 1 year of treatment (less severe)/Age at onset (later)/ Objawy negatywne BPRS-WR po roku leczenia (mniej nasilone)/ Wiek w momencie zachorowania (późniejszy)
			Premorbid predictors including PNS + positive + depressive symptoms (statistically significant only)/ Predyktory przedchorobowe+ PON + objawy pozytywne i depresyjne (tylko istotne statystycznie)
After 3 years/Po 3 latach	35%	0.001	Persistent negative symptoms over 1 year of treatment (less severe)/ Przetrwale objawy negatywne przez rok leczenia (mniej nasilone)
After 7 years/Po 7 latach	22%	0.010	Persistent negative symptoms over 1 year of treatment (less severe)/ Przetrwale objawy negatywne przez rok leczenia (mniej nasilone)
After 12 years/Po 12 latach	25%	0.010	No significant predictors/Brak istotnych predyktorów
After 20 years/Po 20 latach	25%	0.008	Age at onset (later)/Wiek w momencie zachorowania (późniejszy)
			Premorbid predictors including DS (statistically significant only)/ Predyktory przedchorobowe + ZD (tylko istotne statystycznie)
After 3 years/Po 3 latach	19%	0.044	No significant predictors/Brak istotnych predyktorów
After 7 years/Po 7 latach		Non- significant model/ Model nieistotny	No significant predictors/Brak istotnych predyktorów
After 12 years/Po 12 latach	15%	0.024	Duration of untreated psychosis (shorter)/ Okres nieleczzonej psychozy (krótszy)
After 20 years/Po 20 latach	21%	0.011	Age at onset (later)/Wiek w momencie zachorowania (późniejszy)

BPRS-WR – Brief Psychiatric Rating Scale – Withdrawal, Retardation, PNS – persistent negative symptoms, DS – deficit syndrome/BPRS-WR – Brief Psychiatric Rating Scale – Withdrawal, Retardation, PON – przetrwale objawy negatywne, ZD – zespół deficytowy

ter first hospitalization. A greater severity of PNS was a significant predictor of a greater severity of BPRS symptoms after 7 and 12 years, and the model ceased to be statistically significant at the 20-year measurement point. DS was not significant at any of the follow-up points (Table 3).

The severity of positive symptoms measured with the BPRS

There was a significant association between the negative BPRS-WR symptoms assessed one year after first hospitalization and the severity of positive BPRS symptoms after 7 years and after 12 years. The PNS was sig-

od pierwszej hospitalizacji we wszystkich punktach pomiarowych. Większe nasilenie PON było istotnym predyktorem dla większego nasilenia objawów w skali BPRS po 7 i 12 latach. Po 20 latach model przestał być istotny statystycznie. Zespół deficytowy okazał się nieistotnym czynnikiem rokowniczym w każdym z punktów pomiaru (tab. 3).

Nasilenie objawów pozytywnych mierzone skalą BPRS

Zaobserwowano istotny związek pomiędzy nasileniem objawów negatywnych mierzonych skalą BPRS-WR rok po pierwszej hospitalizacji a nasileniem objawów pozytywnych BPRS po 7 i po 12 latach. PON był istotnie

Table 2. The results of multiple forward stepwise regression analyses for social functioning according to DSM III and selected, clinically assessed predictors after 3, 7, 12 and 20 years from first admission to hospital

Tabela 2. Wyniki analizy regresji liniowej dla funkcjonowania społecznego według DSM III oraz wybranych predyktorów ocenianych klinicznie 3, 7, 12 i 20 lat po pierwszej hospitalizacji

Social functioning according to DSM III (favourable)/ Funkcjonowanie społeczne wg DSM III (korzystne)	Percentage of explained variance (R^2)/ Procent zmienności wyjaśnionej (R^2)	P-level/ Poziom p	Significant premorbid predictors + BPRS-WR (statistically significant only)/ Predyktory przedchorobowe + BPRS-WR (tylko istotne statystycznie)
After 3 years/Po 3 latach	28%	0.004	Negative BPRS-WR symptoms after 1 year of treatment (less severe)/ Objawy negatywne BPRS-WR po roku leczenia (mniej nasilone)
After 7 years/Po 7 latach	34%	0.002	Negative BPRS-WR symptoms after 1 year of treatment (less severe)/ Objawy negatywne BPRS-WR po roku leczenia (mniej nasilone)
After 12 years/Po 12 latach	21%	0.004	Negative BPRS-WR symptoms after 1 year of treatment (less severe)/ Objawy negatywne BPRS-WR po roku leczenia (mniej nasilone)
After 20 years/Po 20 latach	35%	0.001	Negative BPRS-WR symptoms after 1 year of treatment (less severe)/Age at onset (later)/ Objawy negatywne BPRS-WR po roku leczenia (mniej nasilone)/Wiek w momencie zachorowania (późniejszy)
			Premorbid predictors including PNS + positive + depressive symptoms (statistically significant only)/ Predyktory przedchorobowe + PON + objawy pozytywne i depresyjne (tylko istotne statystycznie)
After 3 years/Po 3 latach	24%	0.013	No significant predictors/Brak istotnych predyktorów
After 7 years/Po 7 latach	26%	0.018	No significant predictors/Brak istotnych predyktorów
After 12 years/Po 12 latach	30%	0.001	Positive symptoms according to BPRS 1 year after first hospital admission (less severe)/ Objawy pozytywne wg BPRS rok po pierwszej hospitalizacji (mniej nasilone)
After 20 years/Po 20 latach	31%	0.011	Duration of untreated psychosis (shorter)/ Okres nieleczonej psychozy (krótszy)
			Premorbid predictors including DS (statistically significant only)/ Predyktory przedchorobowe + ZD (tylko istotne statystycznie)
After 3 years/Po 3 latach		Non-significant model/ Model nieistotny	
After 7 years/Po 7 latach	20%	0.032	No significant predictors/Brak istotnych predyktorów
After 12 years/Po 12 latach	12%	0.045	Duration of untreated psychosis (shorter)/Okres nieleczonej psychozy (krótszy)
After 20 years/Po 20 latach	21%	0.011	Duration of untreated psychosis (shorter)/Okres nieleczonej psychozy (krótszy)

BPRS-WR – Brief Psychiatric Rating Scale – Withdrawal, Retardation, PNS – persistent negative symptoms, DS – deficit syndrome/BPRS-WR – Brief Psychiatric Rating Scale – Withdrawal, Retardation, PON – przetrwałe objawy negatywne, ZD – zespół deficytowy

nificantly associated with positive symptoms at the first three measurement points. DS was not significant at any of the follow-up points (Table 4).

The severity of negative symptoms measured with the BPRS

During the first 12 years there was a high percentage of explained variation of the severity of negative BPRS symptoms in the models taking into account both the severity of negative symptoms measured by the BPRS-WR (30-52%) and PNS (31-43%). After 20

związany z objawami pozytywnymi w trzech pierwszych punktach pomiarowych, a ZD nie był istotny w żadnym z punktów pomiarowych (tab. 4).

Nasilenie objawów negatywnych mierzone skalą BPRS

Procent wyjaśnianej zmienności wyników nasilenia objawów negatywnych BPRS w trakcie pierwszych 12 lat był wysoki w modelach uwzględniających zarówno nasilenie objawów negatywnych mierzonych BPRS-WR (30-52%), jak i PON (31-43%). Po 20 latach PON

Table 3. The results of multiple forward stepwise regression analyses for the general psychopathology symptom severity on the Brief Psychiatric Rating Scale and selected, clinically assessed predictors after 3, 7, 12 and 20 years from first admission to hospital

Tabela 3. Wyniki analizy regresji liniowej dla nasilenia objawów ogólnej psychopatologii na skali BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) oraz wybranych predyktorów ocenianych klinicznie 3, 7, 12 i 20 lat po pierwszej hospitalizacji

Symptom severity according to BPRS-24 (higher)/ Nasilenie objawów wg BPRS-24 (większe)	Percentage of explained variance (R^2)/ Procent zmienności wyjaśnionej (R^2)	P-level/ Poziom p	Significant premorbid predictors + BPRS-WR (statistically significant only)/ Predyktory przedchorobowe + BPRS-WR (tylko istotne statystycznie)
After 3 years/Po 3 latach	30%	0.003	Negative BPRS-WR symptoms after 1 year of treatment (stronger)/ Objawy negatywne BPRS-WR po roku leczenia (silniejsze)
After 7 years/Po 7 latach	19%	0.007	Negative BPRS-WR symptoms after 1 year of treatment (stronger)/ Objawy negatywne BPRS-WR po roku leczenia (silniejsze)
After 12 years/Po 12 latach	27%	0.001	Negative BPRS-WR symptoms after 1 year of treatment (stronger)/ Objawy negatywne BPRS-WR po roku leczenia (silniejsze)
After 20 years/Po 20 latach	20%	0.017	Negative BPRS-WR symptoms after 1 year of treatment (stronger)/Age at onset (earlier)/ Objawy negatywne BPRS-WR po roku leczenia (silniejsze)/ Wiek w momencie zachorowania (późniejszy)
			Premorbid predictors including PNS + positive + depressive symptoms (statistically significant only)/ Predyktory przedchorobowe + PON i pozytywne i depresyjne objawy (tylko istotne statystycznie)
After 3 years/Po 3 latach	29%	0.009	No significant predictors/Brak istotnych predyktorów
After 7 years/Po 7 latach	19%	0.007	Persistent negative symptoms over 1 year of treatment (stronger)/ Przetrwale objawy negatywne podczas roku leczenia (silniejsze)
After 12 years/Po 12 latach	26%	0.003	Persistent negative symptoms over 1 year of treatment (stronger)/ Przetrwale objawy negatywne podczas roku leczenia (silniejsze)
After 20 years/Po 20 latach		Non-significant model/ Model nieistotny	
			Predictors including DS (no significant results)/ Predyktory + ZD (brak istotnych wyników)

BPRS-WR – Brief Psychiatric Rating Scale – Withdrawal, Retardation, PNS – persistent negative symptoms, DS – deficit syndrome/BPRS-WR – Brief Psychiatric Rating Scale – Withdrawal, Retardation, PON – przetrwale objawy negatywne, ZD – zespół deficytowy

years, PNS ceased to be significantly associated with the severity of negative BPRS symptoms, while the severity of negative BPRS-WR symptoms explained as a predictor 33% of variation of the severity of negative BPRS symptoms on its own. The association between positive symptoms assessed a year after the first hospitalization and the severity of negative symptoms after 20 years turned out to be significant – positive symptoms replaced PNS in their role of a statistically significant predictor. DS was not a significant predictor of the severity of negative symptoms at any of the measurement points (Table 5).

przestały być istotnie związane z nasileniem objawów negatywnych BPRS, podczas gdy nasilenie objawów negatywnych mierzone BPRS-WR jako predyktor samodzielnie wyjaśniało 33% zmienności nasilenia objawów negatywnych BPRS. Związek pomiędzy objawami pozytywnymi mierzonymi BPRS po roku od pierwszej hospitalizacji a nasileniem objawów negatywnych BPRS po 20 latach okazał się istotny – objawy pozytywne zastąpiły PON w roli istotnego statystycznie czynnika rokowniczego. Zespół deficytowy nie był istotnym predyktorem nasilenia objawów negatywnych w żadnym z punktów pomiarowych (tab. 5).

Table 4. The results of multiple forward stepwise regression analyses for the severity of positive symptoms measured with the Brief Psychiatric Rating Scale and selected, clinically assessed predictors after 3, 7, 12 and 20 years from first admission to hospital

Tabela 4. Wyniki analizy regresji liniowej dla nasilenia objawów pozytywnych mierzonych na skali BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) oraz wybranych predyktorów ocenianych klinicznie 3, 7, 12 i 20 lat po pierwszej hospitalizacji

Severity of positive symptoms according to BPRS (higher)/ Nasilenie objawów pozytywnych wg BPRS-24 (większe)	Percentage of explained variance (R^2)/ Procent zmienności wyjaśnionej (R^2)	P-level/ Poziom p	Significant premorbid predictors + BPRS-WR (statistically significant only)/ Predyktory przedchorobowe + BPRS-WR (tylko istotne statystycznie)
After 3 years/Po 3 latach		Non-significant model/ Model nieistotny	
After 7 years/Po 7 latach	18%	0.028	Negative BPRS-WR symptoms after 1 year of treatment (stronger)/ Objawy negatywne BPRS-WR po roku leczenia (silniejsze)
After 12 years/Po 12 latach	23%	0.002	Negative BPRS-WR symptoms after 1 year of treatment (stronger)/ Objawy negatywne BPRS-WR po roku leczenia (silniejsze)
After 20 years/Po 20 latach		Non-significant model/ Model nieistotny	
			Premorbid predictors including PNS + positive + depressive symptoms (statistically significant only)/ Predyktory przedchorobowe + PON + pozytywne + depresyjne objawy (tylko istotne statystycznie)
After 3 years/Po 3 latach	25%	0.023	Positive symptoms according to BPRS 1 year after first hospital admission (stronger)/ Objawy pozytywne wg BPRS rok po pierwszej hospitalizacji (silniejsze)
After 7 years/Po 7 latach	25%	0.001	Positive symptoms according to BPRS 1 year after first hospital admission (stronger)/ Objawy pozytywne wg BPRS rok po pierwszej hospitalizacji (silniejsze)
After 12 years/Po 12 latach	24%	0.028	Positive symptoms according to BPRS 1 year after first hospital admission (stronger)/ Objawy pozytywne wg BPRS rok po pierwszej hospitalizacji (silniejsze)
After 20 years/Po 20 latach		Non-significant model/ Model nieistotny	
			Predictors including DS (no significant results)/ Predyktory + ZD (brak istotnych wyników)

BPRS-WR – Brief Psychiatric Rating Scale – Withdrawal, Retardation, PNS – persistent negative symptoms, DS – deficit syndrome/BPRS-WR – Brief Psychiatric Rating Scale – Withdrawal, Retardation, PON – przetrwałe objawy negatywne, ZD – zespół deficytowy

The number and duration of readmissions and the number of relapses

No significant associations between PNS, DS or BPRS-WR symptoms and the number of relapses were found, nor between these symptoms and the number and duration of readmissions. To limit the number of tables we therefore decided to omit them from this paper. There was, however, one predictor which did show significant and stable associations with the number of relapses and readmissions: expressed emotions (EE) [18].

Liczba i czas trwania ponownych hospitalizacji oraz liczba nawrotów

Nie odnotowano istotnych związków pomiędzy objawami negatywnymi mierzonymi za pomocą BPRS-WR, PON i ZD ani z liczbą nawrotów, ani z liczbą i czasem trwania ponownych hospitalizacji. W związku z ograniczonymi ramami publikacji nie ujęto tych danych w niniejszej publikacji. Jedynym czynnikiem rokowniczym, który wykazywał istotny i stabilny związek z liczbą nawrotów i ponownych hospitalizacji, był wskaźnik ujawnianych uczuć (EE) [18].

Table 5. The results of multiple forward stepwise regression analyses for the severity of negative symptoms measured with the Brief Psychiatric Rating Scale and social and clinical predictors 3, 7, 12 and 20 years after first admission to hospital
Tabela 5. Wyniki analizy regresji liniowej dla nasilenia objawów negatywnych mierzonych na skali BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) oraz wybranych predyktorów ocenianych klinicznie 3, 7, 12 i 20 lat po pierwszej hospitalizacji

Severity of negative symptoms according to BPRS (higher)/ Nasilenie objawów negatywnych wg BPRS-24 (większe)	Percentage of explained variance (R^2)/ Procent zmienności wyjaśnionej (R^2)	P-level/ Poziom p	Significant premorbid predictors + BPRS-WR (statistically significant only)/ Predyktory przedchorobowe + BPRS-WR (tylko istotne statystycznie)
After 3 years/Po 3 latach	52%	< 0.001	Negative BPRS-WR symptoms after 1 year of treatment (stronger)/ Objawy negatywne BPRS-WR po roku leczenia (silniejsze)
After 7 years/Po 7 latach	43%	< 0.001	Negative BPRS-WR symptoms after 1 year of treatment (stronger)/Age at onset (earlier)/ Objawy negatywne BPRS-WR po roku leczenia (silniejsze)/Wiek w momencie zachorowania (wcześniejszy)
After 12 years/Po 12 latach	30%	< 0.001	Negative BPRS-WR symptoms after 1 year of treatment (stronger)/ Objawy negatywne BPRS-WR po roku leczenia (silniejsze)
After 20 years/Po 20 latach	33%	< 0.001	Negative BPRS-WR symptoms after 1 year of treatment (stronger)/ Objawy negatywne BPRS-WR po roku leczenia (silniejsze)
			Premorbid predictors including PNS + positive + depressive symptoms (statistically significant only)/ Predyktory przedchorobowe + PON + pozytywne + depresyjne objawy (tylko istotne statystycznie)
After 3 years/Po 3 latach	43%	< 0.001	Positive symptoms according to BPRS 1 year after first hospital admission (stronger)/Persistent negative symptoms over 1 year of treatment (stronger)/ Objawy pozytywne wg BPRS rok po pierwszej hospitalizacji (silniejsze)/Przetrwale objawy negatywne przez rok leczenia (silniejsze)
After 7 years/Po 7 latach	37%	0.002	Persistent negative symptoms over 1 year of treatment (stronger)/ Przetrwale objawy negatywne przez rok leczenia (silniejsze)
After 12 years/Po 12 latach	31%	0.001	Positive symptoms according to BPRS 1 year after first hospital admission (stronger)/Persistent negative symptoms over 1 year of treatment (stronger)/ Objawy pozytywne wg BPRS rok po pierwszej hospitalizacji (silniejsze)/Przetrwale objawy negatywne przez rok leczenia (silniejsze)
After 20 years/Po 20 latach	24%	0.005	Positive symptoms according to BPRS 1 year after first hospital admission (stronger)/ Objawy pozytywne wg BPRS rok po pierwszej hospitalizacji (silniejsze)
			Predictors including DS (no significant results)/ Predyktory + ZD (brak istotnych wyników)

BPRS-WR – Brief Psychiatric Rating Scale – Withdrawal, Retardation, PNS – persistent negative symptoms, DS – deficit syndrome/BPRS-WR – Brief Psychiatric Rating Scale – Withdrawal, Retardation, PON – przetrwale objawy negatywne, ZD – zespół deficytowy

DISCUSSION

Since in the literature there is almost no research that can be used as an adequate reference point, discussing the results presents a considerable challenge. There is only one other 20-year prospective study using PDS, that of Strauss *et al.* [3]. In the studies by Galderisi *et al.* [11], Amador *et al.* [12] and Gerbaldo *et al.* [13], the period of observation did not exceed five years and DS assessment was performed with SDS. Only two follow-up studies assessing the significance of PNS lasted longer than a year – Chang *et al.*'s [14] three years, and Üçok and Ergül's [15] two years. None of them, however, used BPRS-WR to evaluate negative symptoms. These studies

DYSKUSJA

Omówienie uzyskanych wyników jest trudne, gdyż w literaturze fachowej brakuje badań mogących stanowić dla nich adekwatny punkt odniesienia. Tylko w jednej prospektywnej katamnezie Straussa i wsp. [3], w której wykorzystano PDS, czas obserwacji wyniósł również 20 lat. W katamnezach Galderisiego i wsp. [11], Amadora i wsp. [12] oraz Gerbalda i wsp. [13] czas obserwacji nie przekroczył pięciu lat, a narzędziem wykorzystanym w ocenie ZD był SDS (*Schedule for Deficit Syndrome*). Tylko dwie katamnezy oceniające znaczenie PON trwały dłużej niż rok – Changa i wsp. [14] trzy lata oraz Üçoka i Ergül [15] dwa lata. W żadnej z nich do oceny objawów

concentrated on comparing groups with or without DS, or with or without PNS, and investigated the stability of symptoms over time. They did not, however, perform an analyses of associations, assessed by various tools in first-episode schizophrenia, of negative symptoms with the severity of psychopathological symptoms or the level of functioning in the subsequent years of the illness.

In our study, only negative symptoms measured by BPRS-WR and PNS, whether alone or combined with predictors such as duration of untreated psychosis, expressed emotions or age of onset, showed statistically significant associations with the severity of schizophrenia symptoms and the level of functioning 3, 7, 12 and 20 years after the onset of illness. Three of the predictors we assessed – DS, sex and familial loading – showed no association either with symptom severity or with the level of functioning at any of the five measurement points.

Negative BPRS-WR symptoms were the only statistically significant predictor of the severity of overall psychopathological and negative symptoms at all measurement points, except for the measurement of the severity of negative symptoms after 7 years, when they were also accompanied by a higher age at the onset of the illness. Moreover, higher severity of negative BPRS-WR symptoms was a statistically significant predictor of higher severity of positive symptoms measured by the BPRS after 7 and 12 years.

Higher severity of PNS appeared as a statistically significant predictor of higher severity of negative BPRS symptoms measured after 3, 7 and 12 years, while after 3 and 12 years it was also accompanied by higher severity of positive symptoms measured one year after first hospitalization. Only after 7 years, were PNS the only predictor of the severity of negative BPRS symptoms.

Negative BPRS symptoms assessed at subsequent measurement points (after 3, 7, 12 and 20 years) included both primary and secondary negative symptoms. BPRS-WR symptoms assessed at discharge from first hospitalization included secondary negative symptoms, which may explain their presence as a statistically significant predictor of positive symptoms after 7 years and 12 years. The co-occurrence of PNS, which were largely devoid of secondary negative symptoms, and positive symptoms as statistically significant predictors of negative BPRS symptoms after 3 years and 12 years may be explained in a similar manner.

Negative BPRS-WR symptoms were a significant predictor of the level of functioning at all measurement points throughout the two decades of observation both for the GAF score and the examination by DSM III. In turn, the associations of PNS with the level of functioning were present only in the first two assessments conducted after 3 and 7 years. It should be noted, however,

negatywnych nie wykorzystano jednak BPRS-WR. Badania te skupiały się na porównaniu grup z ZD (lub PON) albo bez niego i na ocenie stabilności objawów w czasie, a nie na analizie związków między ocenianymi na różne sposoby w trakcie pierwszego epizodu objawami negatywnymi a nasileniem objawów psychopatologicznych oraz poziomem funkcjonowania w kolejnych latach trwania choroby.

W prezentowanym badaniu jedynie objawy negatywne mierzone BPRS-WR i PON samodzielnie lub razem z takimi czynnikami rokowniczymi, jak czas nieleczonej psychozy, wskaźnik ujawnianych uczuć czy wiek zachorowania, wykazywały istotne statystycznie związki z nasileniem objawów schizofrenii i poziomem funkcjonowania po 3, 7, 12 i 20 latach od zachorowania. Z ocenianych czynników rokowniczych trzy z nich, tj. ZD, płeć i obciążenie dziedziczne, nie wykazały żadnych związków ani z nasileniem objawów, ani z poziomem funkcjonowania w żadnym z pięciu punktów pomiarowych.

Objawy negatywne mierzone BPRS-WR stanowiły jedyny istotny statystycznie czynnik rokowniczy dla nasilenia ogólnej psychopatologii i dla nasilenia objawów negatywnych mierzonych BPRS we wszystkich punktach pomiarowych, z wyjątkiem pomiaru nasilenia objawów negatywnych po 7 latach, gdy towarzyszył im również wcześniejszy wiek zachorowania. Ponadto większe nasilenie objawów negatywnych mierzone BPRS-WR było istotnym statystycznie predyktorem większego nasilenia objawów pozytywnych mierzonych BPRS po 7 i 12 latach.

Większe nasilenie PON pojawiło się jako istotny statystycznie czynnik rokowniczy dla większego nasilenia objawów negatywnych mierzonych BPRS po 3, 7 i 12 latach, przy czym po 3 i 12 latach towarzyszyło mu również większe nasilenie objawów pozytywnych mierzonych po roku od pierwszej hospitalizacji. Tylko po 7 latach PON były jedynym predyktorem nasilenia objawów negatywnych mierzonych BPRS.

Objawy negatywne BPRS oceniane w kolejnych punktach pomiarowych katamnezy (po 3, 7, 12, 20 latach) obejmowały zarówno pierwotne, jak i wtórne objawy negatywne. Objawy BPRS-WR ocenione przy wypisie z pierwszej hospitalizacji zawierały wtórne objawy negatywne, co może tłumaczyć ich obecność jako istotnego statystycznie czynnika rokowniczego objawów pozytywnych po 7 i 12 latach. Podobnie można wytłumaczyć współwystępowanie w znacznym stopniu pozbawionego wtórnych objawów negatywnych PON i objawów pozytywnych jako istotnych statystycznie predyktorów objawów negatywnych BPRS po 3 i 12 latach.

Objawy negatywne BPRS-WR były istotnym predyktorem poziomu funkcjonowania we wszystkich punktach pomiarowych dwudziestoletniej obserwacji zarówno dla wyników GAF, jak i pomiaru według DSM III. Z kolei związki PON z poziomem funkcjonowania były obecne tylko w pierwszych dwóch pomiarach wykonanych po

that after 7 years PNS was associated only with the level of functioning measured by the GAF scale, which also includes the severity of psychopathological symptoms. In the study conducted by Strauss *et al.* [3], lasting for 20 years and using PDS, the authors drew attention to the difficulty of comparing the results of prospective long-term follow-up studies with those of retrospective follow-ups that enrolled patients at different stages of illness. However, compared to our study, DS had a different prognostic significance for the level of functioning. This can be explained by the different methods used to assess the deficit. In Strauss *et al.*'s study [3] the selection of the DS subgroup was based on a single measurement, following the method of Kirkpatrick *et al.* [19], which assumes that DS is present in approximately 25% of patients, so it was a dichotomous variable. However, the criteria adopted in this study followed those set out by Carpenter *et al.* [1] with the evaluation of DS based on two assessments over a year-long observation, while the variable used was continuous. It is worth noting that in the Chicago study [3], 20% more men participated than in the Krakow one. Yet the association between men and DS [20-22] cannot be the only explanation of the differences observed in the level of functioning.

The absence of DS among the statistically significant predictors of the course of schizophrenia appears to be related more to the weakness of this measurement method when applied in first-episode psychosis [23] than to the real significance of the primary negative symptoms. This assertion is supported by the presence of PNS, which is a measurement that limits the presence of secondary negative symptoms in a similar way, as a statistically significant predictor after 3, 7 and 12 years. What is most striking however, especially in long-term measurements, is the greater predictive strength of negative BPRS-WR symptoms, which in comparison to PNS turned out to be a significant predictor of the severity of schizophrenia symptoms and the level of functioning. In our earlier paper [16] we noted a low incidence of primary negative symptoms in first-episode schizophrenia (4% for PNS and 6% for DS) and their instability over 20 years of observation. The low number of primary negative symptoms detected in first-episode schizophrenia had not gone unnoticed in other studies [11, 14, 24, 25]. This may have a significant impact on the difficulty in detecting the associations of primary negative symptoms with the symptom severity and the level of functioning. It has not proved possible in this analysis to reliably determine whether PNS have a greater impact on the severity of schizophrenia symptomatology and the level of functioning than any other persistent symptoms unresponsive to treatment [26], although some authors indicate their greater prognostic significance [27]. This paper, which has referred only

3 i 7 latach. Należy zaznaczyć, że po 7 latach PON było związane jedynie z poziomem funkcjonowania mierzonego skalą GAF, która obejmuje także nasilenie objawów psychopatologicznych. W trwającym 20 lat badaniu prowadzonym przez Straussa i wsp. [3] z wykorzystaniem PDS zwracano uwagę na trudność porównywania wyników wieloletnich prospektywnych katamnez z wynikami katamnez retrospektywnych, w których uczestniczyli pacjenci włączeni do badania na różnym etapie choroby. Badanie krakowskie i badanie Straussa i wsp. [3] wskazują jednak na odmienne rokownicze znaczenie ZD dla poziomu funkcjonowania. Różnicę tę mogą tłumaczyć różne metody użyte w ocenie ZD. W badaniu Straussa i wsp. [3] grupę z ZD wyodrębniono na podstawie jednego pomiaru, zgodnie z metodą Kirkpatricka i wsp. [19] zakładającą obecność ZD u 25% badanych, więc była to zmienna dichotomiczna. W prezentowanym badaniu przyjęto kryteria jednoznacznie odpowiadające definicji Carpentera i wsp. [1] i oceniono nasilenie ZD na podstawie dwóch pomiarów dokonanych podczas rocznej obserwacji, a wykorzystana zmienna miała charakter ciągły. Warto też nadmienić, że w badaniu chicagowskim [3] uczestniczyło 20% więcej mężczyzn niż w badaniu krakowskim, ale związek między płcią męską a ZD [20-22] nie może stanowić jedyne wyjaśnienia obserwowanych różnic w zakresie poziomu funkcjonowania.

Nieobecność ZD wśród statystycznie istotnych czynników rokowniczych przebiegu schizofrenii wydaje się bardziej związana ze słabością metody pomiaru ZD w przypadku pierwszego epizodu psychozy [23] niż z rzeczywistym znaczeniem pierwotnych objawów negatywnych. Świadczyć może o tym obecność PON – pomiaru podobnie ograniczającego obecność wtórnych objawów negatywnych – jako istotnego statystycznie czynnika rokowniczego po 3, 7 i 12 latach. Przede wszystkim uwagę zwraca jednak siła predykcyjna objawów negatywnych BPRS-WR, które w porównaniu z PON okazały się istotnym predyktorem nasilenia objawów schizofrenii i poziomu funkcjonowania, zwłaszcza w późniejszych pomiarach. We wcześniejszym artykule [16] zwracaliśmy uwagę na niewielką częstość występowania pierwotnych objawów negatywnych w pierwszym epizodzie schizofrenii, wynoszącą 4% dla PON i 6% dla ZD, oraz ich niestabilność w trakcie 20 lat obserwacji. Ta niewielka liczebność pojawia się również w ocenach innych badaczy [11, 14, 24, 25]. Ten fakt może mieć znaczący wpływ na trudność wykrycia związków pierwotnych objawów negatywnych z nasileniem objawów oraz poziomem funkcjonowania. Przeprowadzona analiza nie pozwala jednoznacznie rozstrzygnąć, czy PON mają większy wpływ na nasilenie symptomatologii schizofrenii i poziom funkcjonowania niż jakiegokolwiek inne, niepoddające się leczeniu, trwałe objawy [26], chociaż niektórzy autorzy wskazują na ich większe znaczenie rokownicze [27]. Prezentowana analiza odnosi się jedynie do znaczenia predykcyjnego

to the predictive importance of primary and secondary negative symptoms in the study group, found that it does not matter which symptoms of the illness are chronic and resistant to existing treatments because in the long-term they all are unfavourable predictors.

LIMITATIONS

The limitations of the study include the methods of measurement applied: BPRS-WR in the assessment of negative symptoms, and PDS used to identify DS. Though there is a significant correlation between the negative symptom subscale of the BPRS, which is one of the most frequently applied scales in the assessment of psychopathological symptoms, and the SANS scale [28, 29], the former does not include the whole range of negative symptomatology. Given the database the researchers had access to, the PDS method was the only one available to identify DS. Yet doubts have been raised concerning the application of this method to small groups [19] and in those with first-episode psychosis [23].

pierwotnych i wtórnych objawów negatywnych w badanej grupie i wskazuje, że nie ma znaczenia, jaki objaw choroby pozostaje przewlekły i odporny na dotychczasowe sposoby leczenia, gdyż po wielu latach każdy jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.

OGRANICZENIA

Do ograniczeń prezentowanego badania zaliczają się zastosowane metody pomiaru: skala BPRS-WR w ocenie objawów negatywnych oraz metoda PDS użyta w celu wyodrębnienia zespołu deficytowego. Pomimo występowania istotnego związku pomiędzy objawami negatywnymi mierzonymi skalą BPRS, która jest jedną z najczęściej stosowanych metod pomiaru objawów psychopatologicznych w schizofrenii, a skalą SANS [28, 29], ta pierwsza nie obejmuje wszystkich objawów negatywnych. Ze względu na posiadaną bazę danych tylko metoda PDS umożliwiała wyodrębnienie zespołu. Przydatność kliniczna PDS budziła już jednak wątpliwości w przypadku możliwości jej zastosowania w małych grupach [19] i w przypadku zastosowania jej u osób po pierwszym epizodzie schizofrenii [23].

Conflict of interest/Konflikt interesu

Absent./Nie występuje.

Financial support/Finansowanie

Absent./Nie występuje.

References/Piśmiennictwo

1. Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and non-deficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 578-583.
2. Carpenter WT, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Tamminga C, Wood F. Strong inference, theory testing, and the neuroanatomy of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 825-831.
3. Strauss GP, Harrow M, Grossman LS, Rosen C. Periods of recovery in deficit syndrome schizophrenia: a 20-year multi-follow-up study. *Schizophr Bull.* 2010; 36(4): 788-99. doi: 10.1093/schbul/sbn167.
4. Fenton WS, McGlashan TH. Antecedents, symptom progression, and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 351-356.
5. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, Carpenter WT. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 165-171.
6. Cohen AS, Saperstein AM, Gold JM, Kirkpatrick B, Carpenter WT, Buchanan RW. Neuropsychology of the deficit syndrome: new data and meta-analysis of findings to date. *Schizophr Bull* 2007; 33: 1201-1212.
7. Galderisi S, Maj M. Deficit schizophrenia: an overview of clinical, biological and treatment aspects. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* 2009; 24: 493-500.
8. Kirkpatrick B, Galderisi S. Deficit schizophrenia: an update. *World Psychiatry* 2008; 7: 143-147.
9. Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull* 2007; 33: 1013-1022.
10. Malla A, Payne J. First-episode psychosis: psychopathology, quality of life, and functional outcome. *Schizophr Bull* 2005; 31: 650-671.
11. Galderisi S, Mucci A, Bitter I, Libiger J, Bucci P, Fleischhacker WW, Kahn RS; Eufest Study Group. Persistent negative symptoms in first-episode patients with schizophrenia: results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 196-204.

12. Amador XF, Kirkpatrick B, Buchanan RW, Carpenter WT, Marcinko L, Yale SA. Stability of the diagnosis of deficit syndrome in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 637-639.
13. Gerbaldo H, Georgi K, Pieschl D. The deficit syndrome in first-admission patients with psychotic and non-psychotic disorders. *Eur Psychiatry* 1997; 12: 53-57.
14. Chang WC, Hui CLM, Tang JYM, Wong GHY, Lam MML, Chan SKW, Chen EYH. Persistent negative symptoms in first-episode schizophrenia: a prospective three-year follow-up study. *Schizophr Res* 2011; 133: 22-28.
15. Üçok A, Ergül C. Persistent negative symptoms after first episode schizophrenia: a 2-year follow-up study. *Schizophr Res* 2014; 158: 241-246.
16. Kalisz A, Cechnicki A. The stability of negative syndrome, persistent negative syndrome and deficit syndrome in a twenty-year follow-up study of schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2016; 238: 236-241.
17. Cechnicki A, Bielańska A, Hanuszkiewicz I, Daren A. The predictive validity of expressed emotions (EE) in schizophrenia. A 20-year prospective study. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 208-214.
18. Cechnicki A, Cichocki Ł, Kalisz A, Błądziński P, Adamczyk P, Franczyk-Glita J. Duration of untreated psychosis (DUP) and the course of schizophrenia in a 20-year follow-up study. *Psychiatry Res* 2014; 219: 420-425.
19. Cechnicki A, Bielańska A. A community treatment programme for people suffering from schizophrenia in Krakow. In: Gale J, Realpe A, Pedriali E (eds.). *Therapeutic Communities for Psychosis: Philosophy, History and Clinical Practice*. London-New York: Routledge; 2008, p. 171-185.
20. Kirkpatrick B, Amador XF, Flaum M, Yale SA, Gorman JM, Carpenter WT, Tohen M, McGlashan T. The deficit syndrome in the DSM-IV Field Trial: I. Alcohol and other drug abuse. *Schizophr Res* 1996; 20: 69-77.
21. Roy MA, Maziade M, Labbé A, Mérette C. Male gender is associated with deficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 47: 141-147.
22. Tek C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. A five-year follow-up study of deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49: 253-260.
23. Subotnik KL, Nuechterlein KH, Ventura J, Green MF, Hwang SS. Prediction of the deficit syndrome from initial deficit symptoms in the early course of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1998; 80: 53-59.
24. Hovington CL, Bodnar M, Joobar R, Malla AK, Lepage M. Identifying persistent negative symptoms in first episode psychosis. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 224.
25. Mayerhoff DI, Loebel AD, Alvir JM, Szymanski SR, Geisler SH, Borenstein M, Lieberman JA. The deficit state in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1417-1422.
26. Jordan G, Lutgens D, Joobar R, Lepage M, Iyer SN, Malla A. The relative contribution of cognition and symptomatic remission to functional outcome following treatment of a first episode of psychosis. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 566-572.
27. Haro JM, Altamura C, Corral R, Elkis H, Evans J, Malla A, et al. Understanding the impact of persistent symptoms in schizophrenia: cross-sectional findings from the Pattern study. *Schizophr Res* 2015; 169: 234-240.
28. Csernansky JG (ed.). *Schizophrenia: a new guide for clinicians*. Medical psychiatry. New York: Marcel Dekker; 2002.
29. Giesecke SL, Miller AL, Diamond P, Velligan DI, Funderburg LG, True JE. Sensitivity to negative symptom change: SANS, NSA, and BPRS-R. *Neuropsychopharmacology* 1994; 11: 270.